
UNTERSUCHUNGEN DES FIBRINOLYSESYSTEMS BEI EPIDERMOLYSIS
BULLOSA HEREDITARIA

vorgelegt von

Eberhard Bell

1973

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. H.P. Wolff

UNTERSUCHUNGEN DES FIBRINOLYSESYSTEMS BEI EPIDERMOLYSIS
BULLOSA HEREDITARIA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Eberhard BELL

aus Selters

Mainz 1973

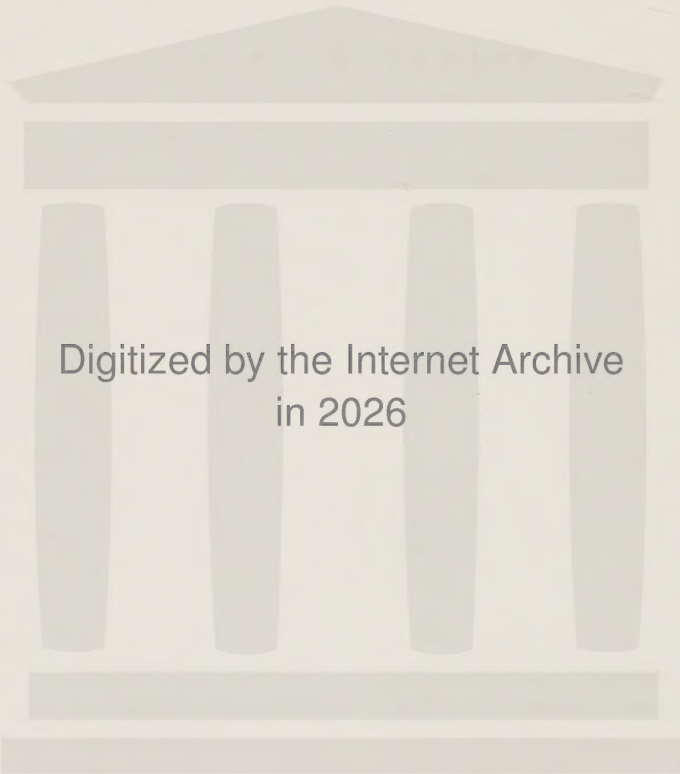


Fachbereichsdekan: Prof. Dr. J. Fischer
1. Berichterstatter Prof. Dr. W.G.A. Ohler
2. Berichterstatter Prof. Dr. R. Denk
Tag der mündl. Prüfung: 27. Juni 1973

Meinen Eltern

Meinen Eltern

I.	Einleitung	1
II.	Die Eltern	2
III.	Die Eltern	3
IV.	Die Eltern	4
V.	Die Eltern	5
VI.	Die Eltern	6
VII.	Die Eltern	7
VIII.	Die Eltern	8



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Versuchsplan, Versuchspersonen und untersuchte Parameter	4
III. Material und Methoden	8
IV. Ergebnisse	17
V. Diskussion der Ergebnisse	29
VI. Zusammenfassung	35
VII. Literaturverzeichnis	37
VIII. Tabellenanhang	41

I. EINLEITUNG

Die hereditären Epidermolysen lassen sich nach verschiedenen Gesichtspunkten einteilen. Während die Krankheit zunächst danach klassifiziert wurde, ob die Blasenbildung mit oder ohne Narbenbildung einhergeht, wird sie seit SIEMENS (1923 (31)) häufig nach dem Vererbungsmodus eingeteilt. Umstritten ist auch, ob den verschiedenen Epidermolysistypen eine pathogenetisch einheitliche Blasenbildung zugrunde liegt (PEARSON, 1961 (25)). Einen relativ klaren Überblick vermittelt die "Klinisch genetische Klassifizierung der hereditären Epidermolysen" von SCHNYDER et al., 1964 (30):

Tab. 1: Klinisch-genetische Klassifizierung der hereditären Epidermolysen nach SCHNYDER et al., 1964 (30).

matologisches kriterium	Bezeichnung der Krankheit	Erbgang
ht narbend	Epidermolysis bullosa simplex Köbner	autosomal- dominant
	Recurrent bullous Eruption of the feet Weber-Cockayne	
narbend	Epidermolysis bullosa letalis Herlitz	autosomal- rezessiv
	Epidermolysis bullosa dystro- phica s. polydysplastica Hallopeau-Siemens (inkl. ulcero- vegetierende Form)	
	Epidermolysis bullosa dystro- phica s. hyperplastica Cockayne- Touraine	autosomal- dominant
	Epidermolysis bullosa albo-papuloides Pasini	
	Dystrophia bullosa, typus maculatus Mendes da Costa, van der Valk	x-chromo- som. rez.

Vom Erbgang her sind demnach mindestens vier ätiologisch verschiedene Krankheitsbilder zu unterscheiden.

Histologische Untersuchungen von SCHNYDER et al., 1964 (30) ergaben, daß zwischen der Tiefe der Blasenbildung und dem "Klinisch-genetischen Krankheitstyp" gesetzmäßige Beziehungen bestehen. Bei der Epidermolysis bullosa simplex Köbner kommt es primär zu einer Desintegration der Basalzellen und der suprabasal gelegenen Malpighi-Zellen. Die Blasenbildung bei der rezessiv-dystrophischen Form (Hallopeau-Siemens) ist dagegen subepidermal und narbenbildend. Die Autoren stellen die Frage, "ob das autosomal dominante Köbner-Gen eine strukturell bedingte mangelnde Kohärenz der basalen und suprabasalen Epithelzellen bewirkt".

Histochemische Untersuchungen von PLENNERT, 1956 (28) bei der Epidermolysis bullosa simplex ergaben einen verminderten Gehalt an Hyaluronsäure im Hautorgan. EISEN, 1969 (11) wiederum fand, daß bei Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica-Kranken die Hautkollagenaseaktivität sowohl im Blasen- gewebe als auch in klinisch unveränderter Haut um ein mehr- faches gegenüber der Norm und anderen bullösen Hauterkrankungen gesteigert ist.

Auch das Blutgerinnungssystem bei Epidermolysis bullosa-Kranken ist bereits von verschiedenen Autoren untersucht worden. FUCHS, 1952 (12); LANGHOF, 1952 (19); BAUMANN und KRAUSE, 1954 (2); TIONG HOO TIO et al., 1963 (34) fanden Veränderungen in Form einer verkürzten Venenblutgerinnungszeit. BAUMANN und KRAUSE, 1954 (2) stellten bei einer Patientin eine konstante Resistenz gegen Heparininjektionen fest. SCHNYDER et al., 1964 (3c) konnten bei ihrer verhältnismäßig großen Patientenzahl dagegen keine Veränderungen finden, die auf eine gesteigerte Coagulabilität hinweisen würden. DENK, HOLZMANN und OHLER, 1969 (9) fanden bei der Untersuchung des Gerinnungssystems von 7 Patienten mit Epidermolysis bullosa hereditaria und 3 nicht erkrankten Familienmitgliedern

keine Veränderungen im Sinne einer Hypercoagulabilität. Allerdings wurden bei fast allen Untersuchten verkürzt erscheinende Euglobulinlysezeiten beobachtet. Aber nur in einem Fall war auch im Thrombelastogramm eine Fibrinolysekurve zu erkennen.

Diese Ergebnisse ließen die Annahme zu, daß im fibrinolytischen System bei den verschiedenen Formen der Epidermolysis bullosa hereditaria pathologische Veränderungen möglich sind. Auch bei anderen, nichtbullösen Hauterkrankungen konnte in der Epidermis eine durch einen Plasminogen-Aktivator hervorgerufene gesteigerte fibrinolytische Aktivität nachgewiesen werden (H.G. PIPER et al., 1967 (26)).

In der vorliegenden Arbeit sollte daher an einem größeren Krankengut der Versuch unternommen werden, das fibrinolytische System mit verschiedenen Methoden zu überprüfen.

II. VERSUCHSPLAN, VERSUCHSPERSONEN und UNTERSUCHTE PARAMETER

Die Epidermolysis bullosa hereditaria gehört zu den seltenen Dermatosen. Deshalb konnte nur eine kleinere Zahl von Patienten untersucht werden. Die von der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Mainz erfaßten Patienten wurden schriftlich aufgefordert, zu einer Blutuntersuchung nach Mainz zu kommen. Es konnten 9 Patienten untersucht werden, davon waren zwei Patienten vorher noch nicht in Behandlung der Hautklinik gewesen. Bei ihnen handelte es sich um die Mutter und den Bruder eines bereits registrierten Patienten.

Da einige Patienten sehr weit von Mainz entfernt wohnten und nur eine ambulante Untersuchung möglich war, war die Anzahl der Blutentnahmen begrenzt. Zur Reduktion der Meßfehlervarianz wurde das Blut eines Patienten gleichzeitig mit dem Blut einer Kontrollperson untersucht.

Bei den Kontrollpersonen handelte es sich um hämatologisch gesunde Kinder und Erwachsene. Sie entsprachen hinsichtlich des Alters und des Geschlechts den jeweils gleichzeitig mit ihnen untersuchten Patienten ("matched pairs").

Ziel der Untersuchungen war, herauszufinden, welche Komponenten im Fibrinolysesystem bei den Epidermolysis bullosa-Kranken verändert sein könnten. Zur Untersuchung des fibrinolytischen Systems wurde verschiedene Methoden herangezogen, um einerseits die verschiedenen Komponenten zu bestimmen, andererseits durch verwandte Methoden die Aussage einiger Methoden zu steigern.

Die Fibrinolyse wird durch das proteolytisch wirksame Ferment Plasmin (= Fibrinolysin) ausgelöst, das - durch verschiedene Aktivatoren angeregt - aus der fibrinolytisch inaktiven Vorstufe Plasminogen (= Profibrinolysin) gebildet wird (siehe Abb. 1).

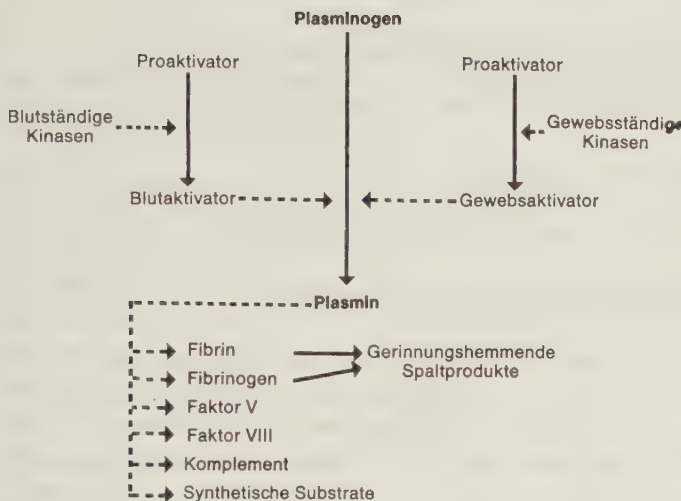


Abb. 1: Schematische Darstellung der Aktivierungsvorgänge des fibrinolytischen Systems. Weiterhin sind diejenigen Substanzen aufgeführt, die durch das Plasmin zerlegt werden (aus OHLER, 1971 (24)).

Die durch die Fibrinolyse entstandenen Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte sind nicht mehr gerinnungsfähig. Mit Antifibrinogenserum sind sie noch immunologisch nachweisbar, weil sie noch die immunologischen Eigenschaften des Fibrins besitzen.

In der Literatur sind zahlreiche Methoden zur Untersuchung des fibrinolytischen Systems beschrieben worden. Die Auswahl der Untersuchungsmethoden erfolgte vor allem unter dem Gesichtspunkt der raschen und einfachen Ausführungsmöglichkeit, um mehrere Untersuchungen gleichzeitig durchführen zu können und die Fehlerquellen der Methoden gering zu halten. Folgende Untersuchungsmethoden kamen zur Anwendung:

A. Methoden zur Bestimmung der fibrinolytisch wirksamen Fermente und ihrer Vorstufen:

1. Euglobulinlysezeitbestimmung

(Empfindliche Methode, die besonders das Vorliegen von freiem Aktivator erfaßt (DEUTSCH, 1969 (10)).

2. Profibrinolysinzeit

(Erfassung des fibrinolytischen Potentials, vor allem Plasminogen und Proaktivator (HEIMBURGER, 1970 (15)).

3. Modifizierte Astrup-Müllertz-Platte

Substrat	Zu bestimmende Komponente:	
	bei mit Streptokinase aktivierter Testlösung	nicht aktivierte Testlösung
Unerhitzte Platte	Proaktivator	Aktivator
Erhitzte Platte	Plasminogen	Plasmin

Tab. 2: Bestimmung verschiedener Faktoren mit der Astrup-Müllertz-Platte (modifiziert nach DEUTSCH, 1969 (10)).

B. Immunologische Methoden zum Nachweis von Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten:

1. Doppeldiffusionstest im Agar nach Ouchterlony

(Halbquantitativer Nachweis von in vitro entstandenen Spaltprodukten. Der entstehende Titer ist ein Maß für die "spontane Fibrinolyse" (W. PIPER et al., 1965 (27)).

2. Fi-Test

(Halbquantitativer Nachweis von intravasal entstandenen Spaltprodukten: indirekte Bestimmung von Aktivator und Plasmin.)

C. Orientierende Methoden zur Erfassung gröberer Störungen im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System:

1. Fibrinogenbestimmung
2. Plasma-Thrombinzeit.

Ablauf der einzelnen Untersuchungen:

Im Anschluß an eine klinische Untersuchung in der Poliklinik der Univ.-Hautklinik wurde bei einem Patienten und gleichzeitig bei der entsprechenden Kontrollperson eine Blutprobe gegen 11 Uhr und eine weitere gegen 15 Uhr entnommen. Die Blutentnahme erfolgte durch Venenpunktion nach kurzer Stauung und anschließender vorsichtigen Aspiration in eine zuvor mit 3,8 % Natriumcitratlösung im Verhältnis 1:10 gefüllte Einmalspritze. Danach wurde die gefüllte Spritze zur Mischung einige Male geschwenkt. Zur Bestimmung der Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte wurden 10 ml Venenblut in einem Reagenzglas ohne Citratfüllung aufgefangen. Grundsätzlich wurde sofort nach der Blutentnahme mit den Untersuchungen begonnen. Es wurde darauf geachtet, daß die verwendeten biologischen Reagentien aus der selben Charge stammten.

Da die beiden jüngsten Probanden nur 4 Jahre alt waren, war es nicht möglich, mehr als etwa 30 ml Blut zu entnehmen. Deshalb konnte nur die Bestimmung der Euglobulinlysezeit, die einen besonders empfindlichen Parameter im Fibrinolyse-System darstellt (BLIX, 1961 (3)) sowohl vormittags als auch nachmittags durchgeführt werden. Alle übrigen Meßgrößen wurden entweder nur vormittags oder nachmittags erhoben.

Aus den gleichen Gründen konnten auch keine zusätzlichen Laboruntersuchungen (z.B. BSG, Transaminasen) zum Ausschluß anderer Erkrankungen, die möglicherweise den Ablauf der Fibrinolyse beeinflussen (BANG, 1971 (1)), vorgenommen werden.

Der Zeitraum, in dem die Untersuchungen durchgeführt wurden (Ende April bis Anfang Juni), läßt aber erwarten, daß zumindest die Wahrscheinlichkeit von katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege nicht sehr groß ist.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Euglobulinlysezeitbestimmung nach NILSSON und OLOW, 1962 (22)

Prinzip: Durch Zugabe von stark verdünnter Essigsäure werden im Citratplasma die Euglobuline ausgefällt und anschließend wieder in Lösung gebracht und mit Thrombinlösung versetzt, wodurch eine schnelle Gerinnung eintritt. Das entstandene Gerinnsel wird bei 37°C inkubiert. In festen zeitlichen Abständen wird überprüft, ob eine Lyse eingetreten ist. Da die meisten Hemmstoffe der Fibrinolyse in der Albuminfraktion enthalten sind, zeigt sich eine Lyse im Euglobulingerinnsel, im Gegensatz zur Lyse in einem Vollblutgerinnsel, meist schon nach einigen Stunden.

Material: Essigsäure 0,012 %. Thrombinlösung (2 NIH-Einh./ml) (Reagenz: Hoffmann - La Roche AG). Barbitalpufferlösung pH 7,3.

Methode: Citrat-Blut (1:10) wird bei 3.000 U/min über 5 min zentrifugiert. In ein Glasröhrchen werden 0,5 ml des abgeheberten Plasma gegeben, dazu 9,5 ml der Essigsäure. Diese Mischung kommt für 10 Minuten in den Kühlschrank (4-6°C) und wird danach 5 Minuten bei 3.000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird sorgfältig abgekippt, der Niederschlag in 0,5 ml Pufferlösung durch Schütteln in Lösung gebracht. Diese Lösung wird mit 0,5 ml Thrombinlösung versetzt. Nach Eintritt der Gerinnung wird das Glasröhrchen unter Vermeidung stärkerer Erschütterungen in einen Brutschrank bei 37°C abgestellt. In Abständen von einer halben Stunde wird nachgesehen, ob sich das Gerinnsel vollständig aufgelöst hat. Als Euglobulinlysezeit gilt die Zeit, die zwischen der Zugabe des Thrombins und der vollständigen Auflösung des Gerinnsels liegt. Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt.

2. Profibrinolysinzeitbestimmung nach WITTE und DIRNBERGER,
1954 (36)

Prinzip: Durch Herstellen einer Euglobulinlösung werden die Albumininhibitoren der Fibrinolyse weitgehend entfernt. Mit Hilfe von Streptokinasezusatz wird der in der "Profibrinoly-sinlösung" enthaltene Proaktivator und das Plasminogen in Aktivator und Plasmin übergeführt (WITTE und DIRNBERGER 1954 (36); HEIMBURGER, 1970 (15)). Dieser aktivierten Lösung wird eine definierte Menge Fibrinogen zugesetzt. Nach eingetretener Gerinnung durch Thrombinzugabe wird die Zeit bis zur Auflösung des Gerinnsels im Wasserbad bestimmt. Diese Zeit gilt als Maß für das fibrinolytische Potential.

Material: Ammoniumsulfatlösung, gesättigt (30 % bei 20°C).
Diäthylbarbituratacetatpuffer ("Behring") pH 6,7 und pH 7,6.
Physiologische Kochsalzlösung
Rinderfibrinogen ("Behring")
Test-Thrombin ("Behring")
Test-Streptokinase ("Behring")
Gerinnungsröhrchen (8 x 100 mm).

Ausführung:

1. Citratplasma 15 min bei 3.000 U/min zentrifugieren.
2. 1 ml des abgegossenen Plasmas 3 min bei 56°C im Wasserbad defibrinieren und anschließend sofort im Eiswasser abkühle
3. 10 min bei 3.000 U/min zentrifugieren.
4. Überstand mit 2 ml der Ammoniumsulfatlösung versetzen und etwa 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen lassen.
5. Danach die Mischung 20 min bei 3.000 U/min zentrifugieren und den Überstand abkippen.
6. Das Zentrifugat in 2 ml Phys. Kochsalzlösung auflösen. Die entstandene Lösung stellt das gebrauchsfertige Profibrinoly-sin dar und wird bei -20°C eingefroren.
7. Nachdem von allen Patienten und Kontrollpersonen die Profibrinoly-sinlösungen zusammengekommen sind, werden sie zusammen aufgetaut, um alle Bestimmungen unter völlig gleichen Bedingungen durchführen zu können.

8. Zu 0,5 ml einer Profibrinolyseinslösung wird 0,5 ml Test-Streptokinase (5.000 I.E./ml) hinzugegeben und 15 min bei 20°C stengelassen. Die aktivierte Lösung wird als "Fibrinolyseinslösung" bezeichnet. (Sie ist im Gegensatz zur Profibrinolyseinslösung nur wesentlich kürzer haltbar (WITTE und DIRNBERGER, 1954 (36))).
 9. Nun wird 0,2 ml der Fibrinolyseinslösung in ein Gerinnungs-röhrchen gegeben und 0,2 ml frische Thrombinlösung (60 NIH-Einheiten/ml) dazugegeben. Diese Mischung wird sofort mit 1 ml Fibrinogenlösung (auf 0,3 % verdünnt) versetzt und schnell einmal umgeschüttelt. Das Röhrchen wird bei 20°C stengelassen.
 10. Genau 60 sec. nach Zugabe der Fibrinogenlösung wird das Gerinnungsröhrchen in ein beleuchtetes Wasserbad von 37°C gestellt, ohne daß das Röhrchen geschüttelt wird. Die beginnende Fibrinolyse zeigt sich am Auftreten kleiner Luftbläschen im Fibringerinnsel, die in schnell steigendem Maße nach oben steigen.
Mit der Stoppuhr wird die Zeit vom Überführen des Röhrchens ins Wasserbad bis zum Auftreten der ersten aufsteigenden Bläschen gemessen. Diese Zeit wird als Profibrinolysezeit bezeichnet.
3. Modifizierte Astrup-Müllertz-Platte (JÜRGENS UND BELLER, 1959 (16))

Prinzip: In eine Fibrinagarschicht in einer Petrischale werden Löcher gestanzt, in die eine kleine Menge der zu bestimmenden Testlösung (Plasma, Euglobulinlösung, aktiviertes Plasma etc.) eingebracht wird. Nach 20-stündiger Inkubation bilden sich um die Testlösungen herum deutlich erkennbare, kreisrunde Lysezonen. Die beiden senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser werden miteinander multipliziert, das Ergebnis ist ein Maß für die Lysefläche. Diese ist der fibrinolytischen Aktivität der Testlösung annähernd proportional.

Das verwendete, handelsübliche, Rinderfibrinogen enthält stets auch noch Plasminogen und Plasminogenaktivatoren (GUEST and CELANDER, 1964 (14)). Die um eine Plasma- oder Euglobulinlösung entstehende Lysefläche gilt deshalb als Maß für die Aktivatorkonzentration der Testlösung. Durch Erhitzen der Fibrinplatten (ca. 45 min bei 80°C) kann das hitzelabile Rinderplasminogen zerstört werden, ohne daß die Eigenschaft des Fibrins, lysiert zu werden, verlorengeht. Die Lysefläche, die auf einer erhitzten Platte um eine Plasma- oder Euglobulinprobe entsteht, stellt ein Maß für die Plasminkonzentration dar.

Sowohl auf die unerhitzte, als auch auf die erhitzte Fibrinplatten können auch mit Streptokinase aktivierte Testlösungen aufgebracht werden. Bei der unerhitzten Platte sind die entstehenden Lyseflächen ein Maß der Proaktivatorkonzentration, bei der erhitzten Platte dagegen ein Maß der Plasminogenkonzentration (DEUTSCH, 1969 (10)), vgl. auch Tab. 2).

Da die Methode der Fibrinagarplatte gebräuchlich ist; kann auf die Einzelbeschreibung hier verzichtet werden. Eine genaue Beschreibung findet sich u.a. bei STAMM, 1962 (32).

4. Doppeldiffusionstest im Agar nach Ouchterlony (W. PIPER et al., 1965 (27)).

Prinzip: Auf Agargelplatten läßt man Serum in verschiedenen Verdünnungsgraden gegen Antifibrinogenserum diffundieren. Anschließend wird ermittelt, wo Präzipitationslinien entstanden sind. Der Titer gilt als Maß für die Plasmin- und Aktivatorkonzentration.

Material: Rein-Agar ("Behring"). Test-Streptokinase ("Behring"). Antifibrinogenserum vom Kaninchen ("Behring"). Veronalnatrium. n/10 HCl. NaCl. Aqua dest. Physiologische Kochsalzlösung. Petrischalen (Durchmesser 10 cm; planer Boden).

Ausführung: In 2 sterile Glasröhrchen werden je 3 ml frisch entnommenes Venenblut eingefüllt. Das 1. Röhrchen ist vorher mit 0,1 ml Phys. Kochsalzlösung beschickt worden, das 2. Röhrchen mit 0,1 ml Test-Streptokinaselösung (5.000 I.E./ml). Die beiden Röhrchen bleiben 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen, um vollständige Gerinnung eintreten zu lassen. Anschließend kommen die Röhrchen für 24 Stunden bei 37°C in den Brutschrank. Dann erfolgt die Serumgewinnung durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 3.000 U/min und Abheberung des Serums mit einer Pipette.

Zur Vorbereitung des Ouchterlony-Tests werden saubere Petrischalen (ohne Deckel) genau waagerecht aufgestellt und mit kurz aufgekochter, blasenfreier Agar-Pufferlösung (1 g Reinagar, 0,69 g Veronalnatrium, 0,6 g NaCl, 27 ml n/10 HCl zu 1 ccml Aqua dest.; pH 7,4) gefüllt. (In jede Petrischale werden 12 ml eingefüllt, so daß eine Schichtdicke von etwa 2 mm entsteht. Nach dem Erkalten wird jeweils eine Petrischale über eine auf Millimeterpapier gezeichnete Schablone gelegt, die ein rosettenförmiges Muster trägt (siehe Abb. 2).

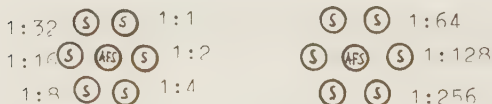


Abb. 2: Rosettenförmige Anordnung der Löcher im Agargel, welche die Serumverdünnungen (außen) und das Antifibrinogenserum (Mitte) aufnehmen.

Für jede der Serumverdünnungsreihen werden je nach dem erwarteten Lysegrad ein oder zwei Sechseringe gestanzt und mit einer feinen Nadel ausgehoben. (In einer Petrischale lassen sich vier Sechseringe unterbringen.) Der Lochdurchmesser, sowie der Abstand zur Mitte beträgt stets 4 mm. In das

Loch im Zentrum der Rosette wird das Antifibrinogens Serum eingefüllt. Die durch Verdünnung mit Physiol. Kochsalzlösung hergestellten geometrischen Verdünnungsreihen werden im Uhrzeigersinn in die peripheren Löcher eingefüllt. Nach Einfüllen von jeweils 0,025 ml Antigenverdünnung bzw. Antiserum werden die Petrischalen ohne Deckel 24 Stunden in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur gelagert. Dann wird in jeder Verdünnungsreihe bei der letzten noch einwandfrei erkennbaren Präzipitatlinie der Spaltprodukttitel abgelesen.

Auswertung: Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu erhalten, wird ein "Fibrinolysequotient" ermittelt. Er errechnet sich aus der Formel

$$FQ = \frac{\text{Spaltproduktkonzentration im Spontanlysät}}{\text{Spaltproduktkonzentration im Totallysät}}$$

(Als Spontanlysät werden die Serumverdünnungen ohne Streptokinasezusatz bezeichnet, denn dort sind die Fibrin-spaltprodukte "spontan" entstanden. Als Bezugswert wird das Totallysät eingesetzt, es enthält nämlich durch optimalen Streptokinasezusatz die maximal mögliche Konzentration an Spaltprodukten. In die obengenannte Formel werden dann die reziproken Titerwerte des Spontan- und Totallysäts als relative Spaltproduktkonzentrationen eingesetzt.

Beispiel: Wenn der Spaltprodukttitel im Spontanlysät 1:2, und im Totallysät 1:64 beträgt, ergibt sich daraus ein Fibrinolysequotient $FQ = \frac{2}{64} = 1:32$.

Dieser Quotient besagt, daß innerhalb 24 Stunden (bei 37°C) 1/32 des vorhandenen Fibringerinnsels aufgelöst wurde.)

Auf die Bestimmung der intravasal entstandenen Spaltprodukte mit der Quichterlony-Platte, wie in der Originalbeschreibung angegeben, wurde verzichtet, da diese durchweg niedrigen Konzentrationen mit einer höheren Empfindlichkeit vom Fi-Test erfaßt werden können.

5. Modifizierter Fi-Test (nach THOMAS et al., 1970 (33))

Prinzip: Es handelt sich um eine halbquantitative, immunologische Methode zum Nachweis von Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten. Die Anwesenheit von Spaltprodukten in einer Serumprobe bewirkt eine Agglutination der mit Antifibrinogen-serum beladenen Latexpartikel. Schon geringe Spaltproduktemengen ergeben eine positive Reaktion. Durch den Zusatz von Epsilon-Aminokaprosäure (z.B. Epsikapron, Fa. Kabi) zur Blutprobe kann eine Fibrinolyse in vitro nicht mehr stattfinden. Durch den Test werden deshalb nur intravasal entstandene Spaltprodukte bestimmt.

Material: Fi-Test-Reagens (Hyland Laboratories, Los Angeles, USA). Test-Thrombin ("Behring"). Epsilonaminocaprinsäure. Phys. Kochsalzlösung. Objektträger.

Ausführung: In ein sterilisiertes Glasröhrchen werden 0,1 ml Test-Thrombin (120 NIH-Einheiten/ml) und 15 mg Epsilonaminocaprinsäure eingefüllt. Dieses Röhrchen wird mit 3 ml frischem Venenvollblut gefüllt und für zwei Stunden bei 37°C in den Brutschrank gestellt. Dann wird 10 Minuten bei 3.000 U/min zentrifugiert und das Serum mit einer Pipette abgehebert. Anschließend wird das Serum bei -20°C eingefroren. Nachdem sämtliche zu untersuchende Seren zusammengekommen sind, werden sie aufgetaut und gemeinsam verarbeitet, um völlig gleiche Bedingungen zu haben. Mit Phys. Kochsalzlösung werden von den Seren geometrische Verdünnungsreihen bis zum Titer 1:16 hergestellt. Auf einem sauberen Objektträger wird nun ein Tropfen des Fi-Test-Reagens mit einem Tropfen einer Serumverdünnung vermischt. Unter langsamem Hin- und Herbewegen des Objektträgers wird gegen einen dunklen Hintergrund auf Agglutination geachtet. Eine makroskopisch sichtbare Agglutination innerhalb von 120 Sekunden gilt als positives Ergebnis.

Die Empfindlichkeit der Methoden bei diesen Untersuchungen wurde durch Verdünnung einer Plasmaprobe mit bekanntem Fibrinogengehalt (260 mg%) ermittelt. Ein positives Ergebnis zeigte sich bis zu einer Verdünnung von 1:1.000, das entspricht einem Fibrinogengehalt von 2,6 µg/ml.

6. Plasma-Thrombinzeit

Prinzip: Durch Zugabe von Thrombin wird im Citrat-Plasma das gerinnungsfähige Fibrinogen in Fibrin umgewandelt. Die Zeit von der Zugabe des Thrombins bis zum Eintritt der Gerinnung wird gemessen. Bei verstärkter Fibrinolyse wirken die Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte als Anti-Thrombine und verlängern die Thrombinzeit.

7. Fibrinogenbestimmung

Prinzip: Im Citrat-Plasma wird das gerinnungsfähige Fibrinogen durch Zugabe von Calciumchlorid und Thrombin in Fibrin umgewandelt. In dem entstehenden Gerinnsel wird der Eiweißgehalt des Fibrins photometrisch nach der Biuret-Methode bestimmt und danach der Fibrinogengehalt im Plasma ermittelt.

Da die Bestimmungsmethoden der Plasma-Thrombinzeit und des Fibrinogens allgemein gebräuchlich sind, kann hier auf eine nähere Beschreibung verzichtet werden. Nähere Angaben siehe bei OHLER, 1963 (23) und GÖRNITZ, 1972 (13)

8. Statistische Auswertungsmethoden

- a) Zur Prüfung des Unterschiedes der Euglobulinlysezeit bei Kranken und Gesunden unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Tageszeiteinflusses wurde eine 3-faktorielle partiell hierarchische Varianzanalyse mit Wiederholungen gerechnet.

(WEBER, 1972 (35)). Als Faktoren gingen in die Rechnung ein:

1. Gruppe (Kranke und Gesunde) = fester Faktor
2. Personen (= 9 in jeder Gruppe) = Zufallsfaktor
3. Tageszeit (vormittags und nachmittags) = fester Faktor.

Dabei ist der Faktor 2 (Personen) dem Faktor 1 (Gruppe) untergeordnet. (Jede Messung wurde je zweimal durchgeführt.) Die Prüfgröße F zum Test auf den Einfluß der Krankheit berechnet sich als Quotient aus der Varianz zwischen den Gruppen (Zähler) und der Varianz zwischen den Personen innerhalb der Gruppen (Nenner). Der Effekt der Tageszeit wird an der aus der Wechselwirkung zwischen Personen und Tageszeiten und der Wechselwirkung zwischen allen 3 Faktoren gepoolten Restvarianz geprüft. Der gleiche Nenner im F-Test wird bei der Prüfung auf Wechselwirkung zwischen Gruppe und Tageszeit verwendet, diese sagt etwas darüber aus, ob ein eventueller Unterschied zwischen den am Vormittag und am Nachmittag durchgeführten Messungen bei den Patienten und den Kontrollpersonen möglicherweise in Grad oder Richtung verschieden ist.

- b) Da von den übrigen Meßparametern entweder nur vormittags oder nur nachmittags erhobene Werte vorliegen, wurde hier eine partiell hierarchische 2-faktorielle Varianzanalyse mit Wiederholungen gerechnet, in die nur der Faktor Gruppe (krank - gesund) und Personen innerhalb der Gruppe (= je 9) einging. Der Nenner im F-Test entspricht dem unter a) zur Prüfung des Gruppeneffekts genannten.
- c) Der Zusammenhang zwischen der Euglobulinlysezeit einerseits und den Fibrinogenwerten bzw. der Thrombinzeit andererseits wurde mit Hilfe der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson Bravais berechnet (WEBER, 1972 (35)).

Bei allen Tests wurde ein Ergebnis als statistisch signifikant angesehen, wenn der bei den entsprechenden Freiheitsgraden für die Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,05$ bzw. $0,01$ angegebene Tabellenwert erreicht oder überschritten wurde.

III. ERGEBNISSE

1. Definition der Normalbereiche

Aus den Mittelwerten der Doppel-oder Dreifachbestimmungen bei den 9 gesunden Personen wurden jeweils Mittelwerte und die einfachen Standardabweichungen berechnet, von denen dann bei Beurteilung der Patientenmeßwerte ausgegangen wurde.

2. Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen:

a) Euglobulinlysezeitbestimmung:

Die Euglobulinlysezeitbestimmung hat von allen verwendeten Methoden die größte Streuung (siehe Abb. 3). Die Durchschnittswerte für die Patientengruppe lagen niedriger als die Werte der Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren aber nicht signifikant (Tabelle III im Anhang).

Dagegen ließ sich eine Abhängigkeit der Werte von der Tageszeit feststellen, dies sowohl bei der Patientengruppe als auch bei der Kontrollgruppe. Die Mittelwerte der Euglobulinlysezeiten lagen bei den nachmittags entnommenen Blutproben höher als bei den vier Stunden zuvor entnommenen Proben. Der Unterschied zwischen den vormittags und nachmittags erhobenen Werten ist signifikant. ($p < 0,01$; vgl. auch Abb. 3 und Tab. III im Anhang.) Es ist jedoch keine signifikante Wechselwirkung zwischen Gruppen und Tageszeiten nachweisbar (siehe Tabelle III im Anhang). Der Unterschied zwischen vormittags und nachmittags weist bei beiden Gruppen in die gleiche Richtung und ist etwa gleich groß (vgl. Abb. 3).

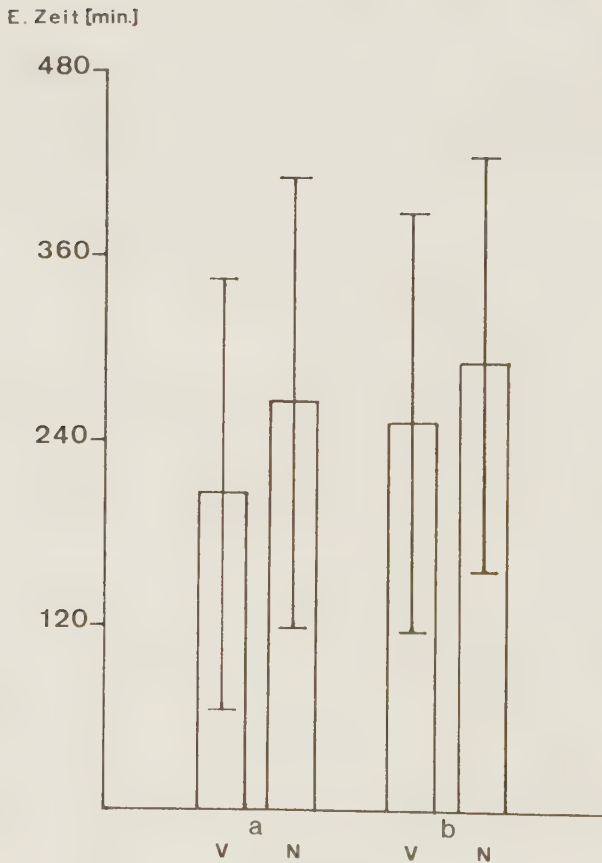


Abb. 3: Gegenüberstellung der Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen der Euglobulinlysezeiten (E. Zeit) von Patienten (a) und Kontrollpersonen (b). Die Zeiten basieren auf den vormittags (V) und nachmittags (N) erhobenen Werten.

b) Profibrinolysinzeitbestimmung

Die Mittelwerte der Profibrinolysinzeiten (siehe Abb. 4) liegen bei der Patientengruppe zwar etwas höher als bei der Kontrollgruppe, der Unterschied ist statistisch aber nicht signifikant (vgl. Tabelle IV,g im Anhang.)

Prof. Zeit
[sec]

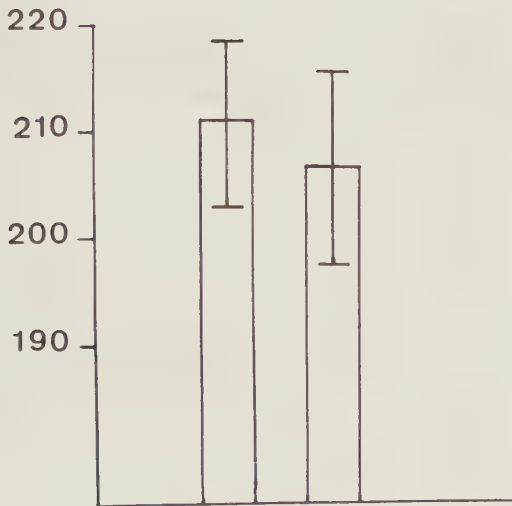


Abb. 4: Darstellung der Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen der Profibrinolysinzeiten bei den Patienten (linke Säule) und den Kontrollpersonen (rechte Säule).

c) Untersuchungen mit der modifizierten Astrup-Platte;

Die Flächeninhalte der Lysezonen auf der Astrup-Platte zeigen

in den Mittelwerten relativ geringe Abweichungen zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. Dies gilt für die erhitzten und die nicht erhitzten Platten (siehe Abb. 5 und 6).

Unbehandelte, nicht aktivierte Citratplasma-proben führten auf nichterhitzten Platten in keinem Fall zu einer sichtbaren Lysezone. Auf erhitzten Platten zeigten sich bei 6 Patienten und 5 Kontrollpersonen schmale Lysezonen.

Nicht aktivierte Euglobulinproben führten dagegen in allen Fällen zu sichtbaren Lysezonen. Die Mittelwerte waren auf der erhitzten und der nicht erhitzten Fibrinplatte für die Patientengruppe geringfügig höher als für die Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede traten aber nicht auf (vgl. Tab. IV, a und b, im Anhang).

Bei den mit Streptokinase aktivierten Euglobulin- und Plasma-proben (B bzw. C in Abb. 5 und 6) ergaben sich auf beiden Plattentypen keine signifikanten Differenzen (Tab. IV, c-f im Anhang).

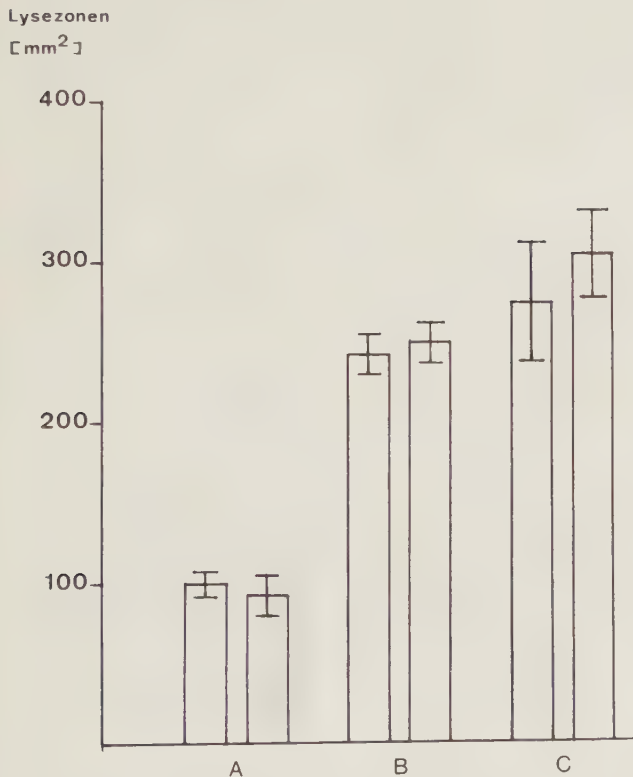


Abb. 5: Gegenüberstellung der Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen der Lysezonen auf der nicht erhitzten Astrup-Platte bei Patienten (jeweils linke Säule) und Kontrollpersonen (weitere Erläuterungen siehe Legende von Abb. 6).

Lysezonen
[mm²]

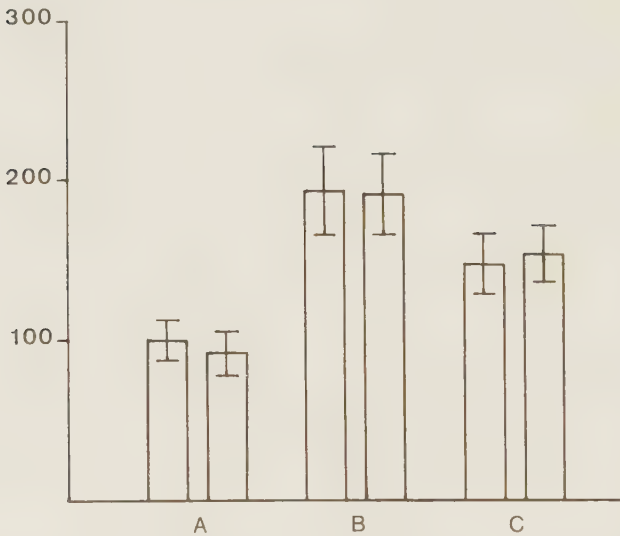


Abb. 6: Darstellung der Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen der Lysezonen auf der erhitzten Astrup-Platte bei Patienten (jeweils linke Säule) und Kontrollpersonen. Erläuterungen: A: nicht aktivierte Euglobulinlösungen; B: mit Streptokinase aktivierte Euglobulinlösungen; C: mit Streptokinase aktivierte Citratplasmalösungen.

d) Immunologische Untersuchungen

Die Untersuchungen mit dem Doppeldiffusionstest im Agar nach Ouchterlony und dem modifizierten Fi-Test, mit denen Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte nachgewiesen werden, ergaben fast keine Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv (siehe Abb. 7; die einzelnen Titerhöhen sind aus der Tab. II im Anhang ersichtlich.)

e) Orientierende Untersuchungsmethoden

Die geringen Unterschiede bei der Thrombinzeit- und Fibrinogenbestimmung zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv (siehe Abb. 8 und 9) erwiesen sich als nicht signifikant (vgl. Tab. IV, h und i im Anfang).

Dagegen ergab sich eine Korrelation zwischen den Meßwerten der Euglobulinlysezeiten und den Fibrinogenbestimmungen (siehe Abb. 10).

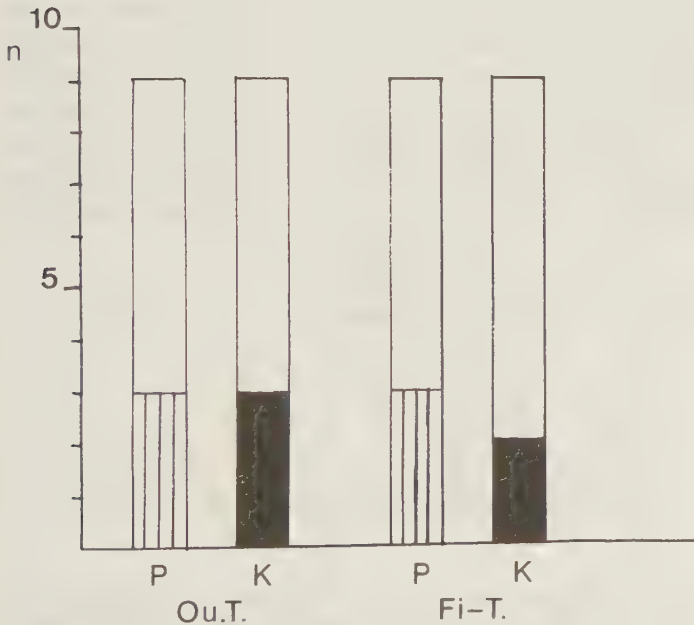


Abb. 7: Gegenüberstellung der positiven Ergebnisse im Ouchterlony-Test (Ou.T.) und im Fi-Test bei der Patienten- (P) und Kontrollgruppe (K) in Relation zur Gesamtzahl der untersuchten Personen beider Gruppen (jeweils 9).

Thrombin -
zeit [sec]

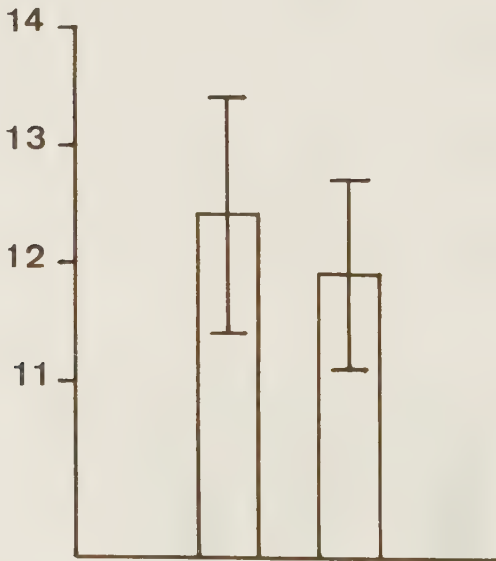


Abb. 8: Gegenüberstellung der Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen bei der Thrombinzeitbestimmung der Patientengruppe (linke Säule) und der Kontrollgruppe.

Die Korrelation zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Fibrinogenwerten war $r = 0,704$ ($p < 0,01$; $n = 18$). Eben-

falls war eine - negative - Korrelation zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Thrombinzeiten vorhanden (siehe Abb. 11). Die Korrelation war $r = -0,467$ ($p = 0,05$; $n = 18$). (Bei der Korrelationsberechnung wurde, im Gegensatz zu den Abbildungen 10 und 11, nicht zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv unterschieden; dadurch ergab sich eine größere und aussagungskräftigere Zahl. Als Vergleichswerte für die Fibrinogenwerte und die Thrombinzeiten bei der Korrelationsberechnung dienten die vormittags erhobenen Euglobulinlysezeiten, da das Fibrinogen und die Thrombinzeit ebenfalls aus der vormittags entnommenen Blutprobe bestimmt wurden.)

Daß bei einer positiven Korrelation zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Fibrinogenwerten eine negative Korrelation zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Thrombinzeiten nachgewiesen werden konnte, ist verständlich. Die Höhe der Thrombinzeit wird nämlich weitgehend durch den Fibrinogenspiegel und durch ungerinnbare Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte im Plasma beeinflusst.

Fibrinogen
[mg %]

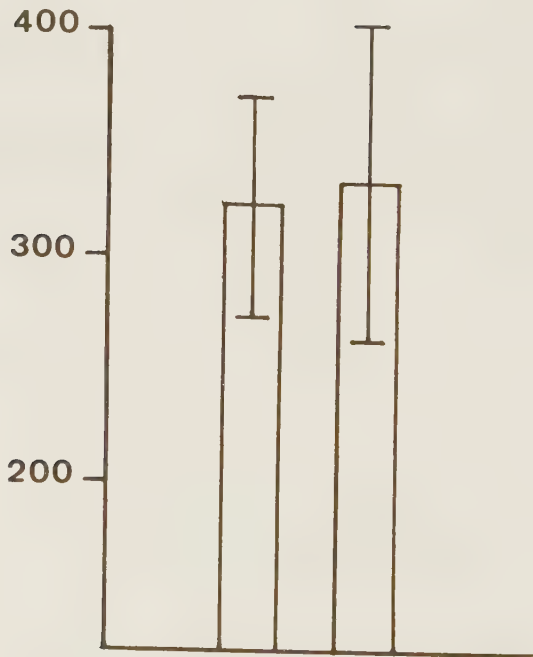


Abb. 9: Gegenüberstellung der Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen bei der Fibrinogenbestimmung der Patientengruppe (linke Säule) und der Kontrollgruppe.

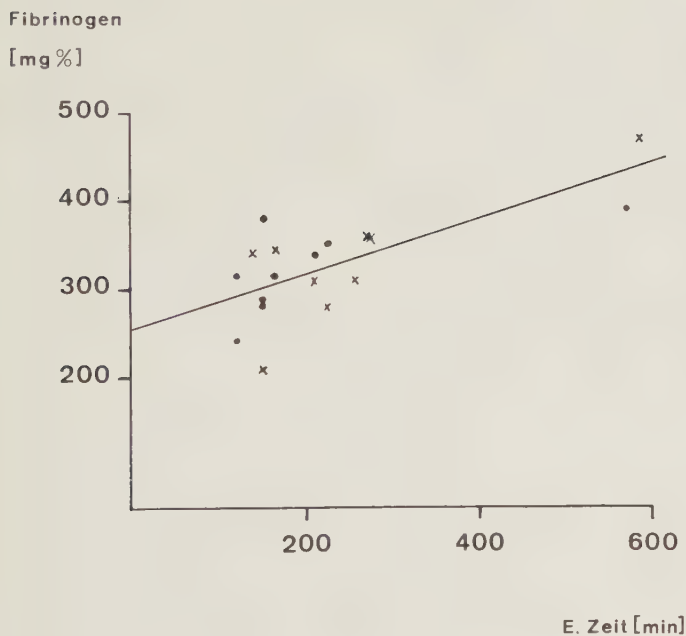


Abb. 10: Korrelationsdiagramm der Beziehung zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Fibrinogenwerten bei Patienten (o) und Kontrollpersonen (x). ($r = 0,704$; $p = 0,01$; $n = 18$; Gleichung der gemeinsamen Regressionsgeraden: $y = 0,306 x + 256,763$). Die Meßwerte für die Patienten und die Kontrollpersonen wurden in den Ablichtungen 10 und 11, der besseren Anschaulichkeit wegen, getrennt eingezeichnet, gingen aber gemeinsam in die Regressionsrechnung ein.

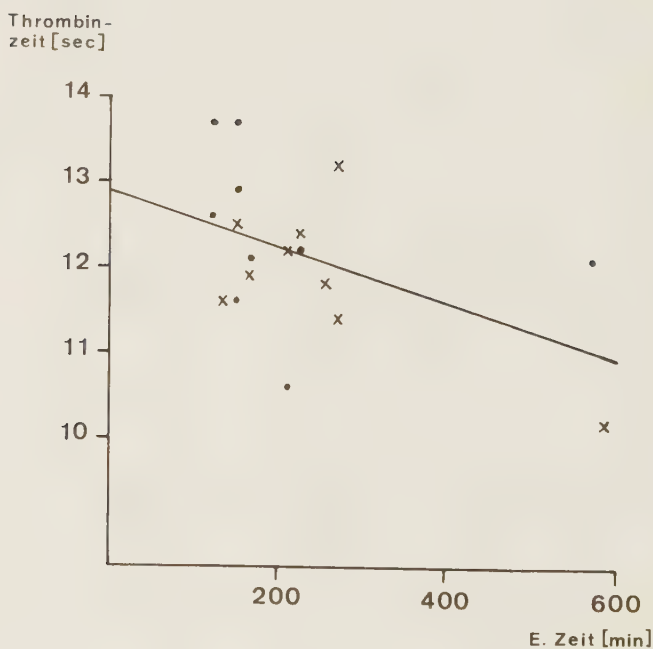


Abb. 11: Korrelationsdiagramm der Beziehung zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Thrombinzeiten für Patienten (o) und Kontrollpersonen (x). ($r = 0,467$; $p = 0,05$; $n = 18$; Gleichung der gemeinsamen Regressionsgeraden: $Y = -0,0032 x + 12,876$). Die Meßwerte für die Patienten und die Kontrollpersonen wurden in den Abbildungen 10 und 11, der besseren Anschaulichkeit wegen, getrennt eingezeichnet, gingen aber in die Regressionsrechnung ein.

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Interpretation der erhobenen Befunde setzt zunächst die Beachtung der methodischen Eigenarten voraus, wobei dies gerade bei Fibrinolyseuntersuchungen von erheblicher Bedeutung ist. So haben mehrere Untersuchungen gezeigt, daß die Euglobulinlysezeit vielfältigen Schwankungen unterworfen ist (BLIX, 1961 (3); CASH und WOODFIELD, 1968 (4); KOWARZYK et al., 1960 (18)). Nicht nur interindividuelle Differenzen größeren Ausmaßes lassen sich beobachten, nach den Untersuchungen von BLIX, 1960 (3) treten auch bei einem Individuum innerhalb eines Tages und an aufeinanderfolgenden Tagen bisweilen beträchtliche Schwankungen der Euglobulinlysezeit auf. (Ähnlich starke Schwankungen der fibrinolytischen Aktivität zeigten sich bei den Bestimmungen der Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukten, wie es DAS et al., 1967 (8) zeigen konnten.) Innerhalb der Untersuchungsgruppe von BLIX waren die interindividuellen Differenzen am geringsten bei Entnahmen um 3 und 8 Uhr vormittags, am größten waren die Unterschiede um 12 und 18 Uhr. Da in der vorliegenden Untersuchung die Blutentnahme jeweils um 11 und 15 Uhr erfolgte, konnte die Streuung etwas verringert werden.

Die Ursache der Schwankungen bei der Euglobulinlysezeit ist noch umstritten. Während BLIX, 1961 (3) einen Einfluß von fettreichen Mahlzeiten auf die Meßergebnisse zu erkennen glaubte, konnten KOWARZYK et al., 1960 (18) dies nicht bestätigen. Sie führten die Schwankungen vor allem auf den Einfluß von Streß-Reaktionen zurück. Dies wird u.a. auch durch die Ergebnisse von KOWALSKI et al., 1959 (17) gestützt. Die Autoren fanden nämlich unter der Injektion von Adrenalin einen signifikanten Abfall der Euglobulinlysezeit.

Auch durch die Technik der Venenpunktion zur Blutentnahme kann die Fibrinolyse beeinflusst werden. So stellten CLARKE et al. 1960 (5) fest, daß eine verlängerte Venenstauung vor der Punktion eine erhöhte fibrinolytische Aktivität nach sich ziehen kann. Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß

ein Vergleich verschiedener Personen im Hinblick auf die Euglobulinlysezeit sehr schwierig ist. Zwar wurde versucht, durch die Bestimmung der Euglobulinlysezeit sowohl vormittags als auch nachmittags einen wesentlichen Teil der Tagesschwankungen zu erfassen, weitere Blutentnahmen waren aber aus den im Abschnitt "Versuchsplan, Versuchspersonen und untersuchte Parameter" geschilderten Gründen nicht möglich.

Immerhin befinden sich die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Durchschnittswerte der Euglobulinlysezeiten bei den Gesunden (252, Standardabweichung ± 135 bei den vormittags erhobenen Werten) in guter Übereinstimmung mit den Meßwerten anderer Autoren, auch wenn diese etwas andere Methoden der Euglobulinlysezeitbestimmung angewandt haben. So liegen die Durchschnittswerte in einer Übersicht von KOWALSKI et al., 1959 (17) zwischen 210 und 221 Minuten, bei Standardabweichungen von ± 54 bis ± 67 Minuten. CASH und WOODFIELD, 1968 (4) fanden Werte von 213 ± 193 Minuten. Leider sind bei diesen Arbeiten keine genauen Angaben über den Zeitpunkt der Blutentnahme zu finden.

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, daß die nachmittags erhobenen Meßwerte der Euglobulinlysezeiten im Vergleich zu den vormittags erhobenen Werten signifikant verlängert waren; dies befindet sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von BLIX, 1961 (3).

Auf der nicht erhitzten Astrup-Platte zeigten die unbehandelten Plasmaproben in keinem Fall eine Lysezone. Bei nur geringen fibrinolytischen Aktivitäten ist dies wegen der gleichzeitig vorhandenen Inhibitoren der Fibrinolyse im Plasma nicht anders zu erwarten. Auf der erhitzten Platte fanden sich allerdings bei dem Plasma von 6 Patienten und 5 Kontrollpersonen kleine Lysezonen, obwohl die Empfindlichkeit der Platten durch die Fibrindenaturierung beim Erhitzen etwas nachläßt. Auf der anderen Seite kann jedoch der Erhitzungsvorgang, wie LASSEN, 1953 (20) vermutet, auch noch zur Zerstörung von proteolytischen Inhibitoren führen.

Bei den unbehandelten Euglobulinlösungen waren auf der Astrup-Platte stets Lysezonen zu registrieren. Die Mittelwerte der Lyseflächen waren bei der Patientengruppe nicht signifikant verschieden von der Kontrollgruppe. Die mit Streptokinase aktivierten Plasma- und Euglobulinlösungen zeigten auf der erhitzten und der nicht erhitzten Platte keine signifikanten Gruppendifferenzen. Die Mittelwerte der Profibrinolysinzeiten (als Ausdruck des fibrinolytischen Potentials) lagen bei der Patientengruppe geringgradig höher als bei der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist zwar nicht signifikant, man könnte jedoch diese Ergebnisse als Folge einer leicht erhöhten Plasmin- und Aktivatorkonzentration bei der Patientengruppe auffassen (nachgewiesen u.a. durch die Euglobulinlysezeitbestimmung), wodurch die Vorstufen des Plasmins, ähnlich wie unter einer Streptokinasetherapie, in der Konzentration im Plasma etwas absinken.

Nach den Untersuchungen von H.G. PIPER et al., 1967 (26), die bei verschiedenen Dermatosen einen erhöhten "Plasminogen-Aktivator"-Gehalt in der erkrankten Haut erhielten, hätte man auch bei den hereditären Epidermolysen eine Erhöhung des fibrinolytischen Potentials im Blut erwarten können. Ein erhöhter Gehalt an Plasminogen und Proaktivator im Hautorgan bei Epidermolysis bullosa kann jedoch nach den vorliegenden Blutuntersuchungen noch nicht ausgeschlossen werden. H.G. PIPER et al., 1967 (26) konnten nämlich zeigen, daß sich erhöhte fibrinolytische Aktivitäten im Hautorgan nur in wenigen Fällen auch im Plasma demonstrieren ließen.

Die beiden immunologischen Tests zum Nachweis von Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukten konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen dem Patienten- und dem Kontrollkollektiv aufzeigen. Es ist nicht anzunehmen, daß dies an der Auswahl der Kontrollpersonen liegen könnte, denn THOMAS et al., 1970 (33) fanden bei ihren Untersuchungen mit dem Fi-Test

immerhin bei 8 von 11 gesunden Personen Spaltprodukte im Serum. Bei unseren Untersuchungen waren sie nur bei 2 von 9 gesunden Personen nachweisbar. (Die Empfindlichkeit des Fi-Tests war bei unseren Bestimmungen mit einer Nachweisgrenze von 2,8 ug Fibrinogen/100 ml etwas geringer als bei THOMAS et al., 1970 (33), die noch 1,0-2,5 ug Fibrinogen/100 ml nachweisen konnten.) MERSKEY et al., 1966 (21) fanden dagegen bei mit Thrombin versetzten Serumproben gesunder Personen mit dem Fi-Test keine Spaltprodukte. Die Wahrscheinlichkeit, in einem hohen Prozentsatz Spaltprodukte im Serum zu entdecken, hängt offensichtlich nur von der Empfindlichkeit der angewandten Methode ab. So konnten DAS et al., 1967 (8) mit dem sehr aufwendigen TRCHII-Test (Tanned red cell hemagglutination inhibition immunoassay) bei über 95 % von Serumproben gesunder Personen Spaltprodukte in unterschiedlicher Konzentration nachweisen. Es ergibt sich aber die Frage, ob eine derartige geringe Spaltproduktkonzentration eine pathognomonische Relevanz hat.

Zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Fibrinogenwerten im Plasma ließ sich eine positive Korrelation demonstrieren. Außerdem ergab sich eine negative Korrelation zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Thrombinzeiten. Bei sehr starken fibrinolytischen Aktivitäten, wie sie z.B. unter einer Streptokinasetherapie im Plasma nachweisbar sind, kommt es durch die proteolytische Aktivität des Plasmins zu einem oft erheblichen Abbau des Plasmafibrinogens (RASCHKE und HIE-MEYER, 1970 (29)). Daß auch bei sehr geringen fibrinolytischen Aktivitäten eine Beziehung zwischen der Euglobulinlysezeit und dem Fibrinogen besteht, ist unseres Wissens noch nicht beschrieben worden. KOWALSKI et al., 1959 (17) haben zwar Korrelationsberechnungen durchgeführt, sie fanden aber bei ihrer Methode keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Euglobulinlysezeit und dem Fibrinogen.

Die in der vorliegenden Untersuchung demonstrierte statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Plasmafibrinogenwerten könnte zwei Ursachen haben. Zum einen wäre zu diskutieren, ob auch sehr geringe fibrinolytische Aktivitäten aufgrund der proteolytischen Plasminwirkung schon einen meßbaren Abfall des Plasmafibrinogens bewirken können. Zum anderen muß erwogen werden, daß höhere Plasmafibrinogenwerte auch zu höheren Fibrinogenwerten im Euglobulinpräzipitat führen. Eine vollständige Lyse des Euglobulinclots könnte bei höheren Fibrinogenwerten längere Zeit in Anspruch nehmen und dadurch die Euglobulinlysezeit verlängern. Diese Überlegung wird gestützt durch die Ergebnisse von KOWALSKI et al., 1959 (17), die bei Zugabe von ansteigenden Mengen von Fibrinogen zur Euglobulinfraktion deutlich verlängerte Euglobulinlysezeiten feststellten. Eine Entscheidung darüber, ob die gefundenen Korrelationen vorwiegend auf die Methode der Euglobulinlysezeitbestimmung zurückzuführen sind, oder ob sie Ausdruck einer echten Wechselwirkung zwischen der Konzentration des Fibrinogens im Plasma und der fibrinolytischen Aktivität sind, läßt sich nur durch die Anwendung einer weiteren Untersuchungsmethode erreichen. Diese Methode muß ähnlich empfindlich wie die Euglobulinlysezeitbestimmung sein, sie muß aber ein anderes Substrat haben. Hierfür kämen z.B. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Fibrinogen in Frage (CLEMENT und McNICOL, 1959 (7)), die bei uns aus technischen Gründen nicht durchführbar waren.

Die negative Korrelation zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Thrombinzeiten entspricht den Erwartungen, da die Thrombinzeit unter anderem auch von den Fibrinogenwerten und den Fibrinogenspaltprodukten im Plasma abhängig ist. Die Fibrinogenbestimmung nach CLAUS, 1957 (6) basiert ja auf einer modifizierten Thrombinzeitbestimmung.

Abschließend läßt sich sagen, daß die Untersuchungsergebnisse zwar gewisse Hinweise auf eine leicht gesteigerte fibrinoly-

tische Aktivität im Blut bei Kranken mit Epidermolysis bullosa hereditaria geben, diese konnten aber statistisch nicht gesichert werden. Möglicherweise hätten sich bei einer größeren Zahl von Patienten signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe gezeigt. Es ist jedoch zu bezweifeln, daß sich aus diesen geringen Unterschieden pathophysiologische oder therapeutische Konsequenzen ergeben könnten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der Literatur ergaben sich Hinweise, daß bei den hereditären Epidermolysen die fibrinolytische Aktivität erhöht sein könnte. Deshalb wurden nach der Methode der "matched pairs" 9 Patienten und 9 hämatologisch gesunde Kontrollpersonen, die sich in Alter und Geschlecht entsprachen, im Hinblick auf die verschiedenen Komponenten des fibrinolytischen Systems miteinander verglichen. Die Ergebnisse wurden mit der 3fachen, bzw. 2fachen, partiell hierarchischen Varianzanalyse mit Wiederholungen ausgewertet. Es ergab sich:

1. Die Durchschnittswerte der Euglobulinlysezeiten waren bei der Kontrollgruppe zwar in der Tendenz höher als bei der Patientengruppe, der Unterschied war aber nicht signifikant.
2. Die Mittelwerte der Euglobulinlysezeiten lagen sowohl bei der Patienten- als auch bei der Kontrollgruppe bei den nachmittags entnommenen Blutproben signifikant höher als bei den vormittags entnommenen Proben.
3. Die verschiedenen Proben, die auf der Astrup-Platte getestet wurden, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den Methoden, die das fibrinolytische Potential erfassen (mit der Profibrinolysinzeitbestimmung) ergaben sich Hinweise auf ein etwas höheres fibrinolytisches Potential beim Kontrollkollektiv im Vergleich zum Patientenkollektiv, die Differenz war aber nicht signifikant.
4. Die immunologischen Methoden zum Nachweis von Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukten erbrachten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen. Ebenso waren bei den Fibrinogen- und Thrombinzeitbestimmungen keine signifikanten Differenzen zu ermitteln.
5. Zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Plasmafibrinogenwerten war eine positive Korrelation, zwischen den Euglobulinlysezeiten und den Thrombinzeiten eine negative Kor-

relation nachweisbar. (Hierbei wurde, um eine größere Zahl zu erhalten, nicht zwischen Patienten- und Kontrollgruppe unterschieden.)

Die verschiedenen Ursachen, die die Untersuchungsergebnisse beeinflußt haben könnten, werden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Bang, N.U.:
Physiology and biochemistry of fibrinolysis. In Thrombosis and bleeding disorders. Ed. N.U. Bang, F.K. Beller et al. Stuttgart 1971, 292-324.
- 2) Baumann, R. und S. Krause:
Kasuistischer Beitrag zur Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica. Derm. Wschr. 130, 1003-1008 (1954).
- 3) Blix, S.:
Studies on the fibrinolytic system in the euglobulin fraction of human plasma. Scand. J. clin. Lab. Invest. 13, Suppl. 58, 3-19 (1961).
- 4) Cash, J.D. und D.G. Woodfield:
Fibrinolytic response to moderate exercise in 50 middle-aged subjects. Brit. med. J. 2, 658-661 (1968).
- 5) Clarke, R.L., A. Orlandi und A.E. Clifton:
Induction of fibrinolysis by venous obstruction. Angiology 11, 367-370 (1960).
- 6) Claus, A.:
Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta haemat. 17, 237-246 (1957).
- 7) Clement, W.E. und G.P. McNicol:
The Preparation and use of J¹³¹-tagged fibrinogen to demonstrate fibrinolysis. J. clin. Path. 12, 544 (1959).
- 8) Das, P.C. et al:
Fibrin degradation products in sera of normal subjects. Brit. Med. J. 4, 718-720 (1967).

- 9) Denk, R., H. Holzmann und W.G.A. Ohler:
Gesteigerte fibrinolytische Aktivität im Blut bei Epidermolysis bullosa hereditaria. Klin. Wschr. 47, 1232-1234 (1969).
- 10) Deutsch, E.:
Blutgerinnung und Fibrinolyse. In E. Deutsch und G. Geyer:
Laboratoriumsdiagnostik. Berlin 1969, 243-300.
- 11) Eisen, A.Z.:
Human skin collagenase: Relationship to the pathogenesis of epidermolysis bullosa dystrophica. J. invest. Derm. 52, 449-453 (1969).
- 12) Fuchs, F.:
Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica.
Derm. Wschr. 125, 303-304 (1952).
- 13) Görnitz, H.A.:
Vergleich verschiedener Fibrinogenbestimmungen in der Routinediagnostik. Med. Diss. Mainz 1972.
- 14) Guest, M.M. und D.R. Celandier:
Fibrinolytic potential assay. In Coagulation, hemorrhage and thrombosis. Ed. L.M. Tocantins und L.A. Kazal. New York London 1964, 250-252.
- 15) Heimbürger, N.:
Pers. Mitteilung 1970.
- 16) Jürgens, J. und F.K. Beller:
Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. Stuttgart 1959.
- 17) Kowalski, E., M. Kopec und S. Niewiarowski:
An evaluation of the euglobulin method for the determination of fibrinolysis. J. clin. Path. 12, 215-218 (1959).

- 18) Kowarzyk, H., J. Kaniak und M. Kotschy:
Diurnal fluctuation of plasma fibrinolytic activity.
Lancet 1, 176-177 (1960).
- 19) Langhof, H.:
Zur Epidermolysis bullosa. Derm. Wschr. 126, 764-766 (1952).
- 20) Lassen, M.:
Heat denaturation of plasminogen in fibrin plate method.
Acta physiol. scand. 27, 371-376 (1953).
- 21) Merskey, C., G.J. Kleiner und A.J. Johnson:
Quantitative estimation of split products of fibrinogen
in human serum. Blood 28, 1-18 (1966).
- 22) Nilsson, I.M. und B. Olow:
Fibrinolysis Induced by Streptokinase in Man. Acta chir.
Scand. 123, 247-266 (1962).
- 23) Ohler, W.G.A.:
Zur klinischen Anwendung des Kochsalz-Toleranz-Tests.
Dtsch. med. Wschr. 88, 1551-1556 (1963).
- 24) Ohler, W.G.A.:
Leitfaden der Blutstillungs- und Blutgerinnungsstörungen.
Baden-Baden 1971.
- 25) Pearson, R.W. und B. Spargo:
Studies on the pathogenesis of epidermolysis bullosa.
J. invest. Derm. 39, 551 (1962).
- 26) Piper, H.G., J. Hadlich und G. Würbach:
Fibrinolytische Aktivität der Haut bei Psoriasis und
einigen anderen Dermatosen. Arch. klin. exp. Derm. 228,
249-258 (1967).
- 27) Piper, W. et al:
Fibrinolyse und antifibrinolytische Therapie bei urologi-
schen Operationen. Med. Welt. 16, 385-396 (1965).

- 28) Plennert, W.:
Studie zur Blasenbildung bei der Epidermolysis bullosa,
Zschr. Kinderh. 78, 329-340 (1956).
- 29) Rasche, H. und V. Hiemeyer:
Theoretische und experimentelle Gesichtspunkte zur throm-
bolytischen Therapie mit Streptokinase. In Fibrinolyse-
Therapie heute. Hrsg. F.A. Pezold. Stuttgart, New York 1970,
3-21.
- 30) Schnyder, U.W., E.G. Jung und T. Salamon:
Zur Klassifizierung, Histogenetik, Gerinnungsphysiologie
und Therapie der hereditären Epidermolysen. Arch. klin.
exp. Derm. 220, 38-59 (1964).
- 31) Siemens, H.W.:
Literarisch-statistische Untersuchungen über die einfache
und die dystrophische Form der sog. Epidermolysis (autono-
me Bullosis mechanica). Arch. Derm. Syph. (Berlin) 143,
390 (1923).
- 32) Stamm, H.:
Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. Basel 1962.
- 33) Thomas, D.P. et al.:
A comparative study of four methods for detecting fibrinogen
degradation products in patients with various diseases.
New Eng. J. Med. 283, 663-668 (1970).
- 34) Thiong Hoo Tio, P.J. Waardenburg und H.J. Vermeulen:
Blood coagulation in epidermolysis bullosa hereditaria.
Arch. Derm. 88, 76-83 (1963).
- 35) Weber, E.:
Grundriß der biologischen Statistik. 7. Aufl., Stuttgart
1972.
- 36) Witte, S., Dirnberger, P.:
Die Bestimmung der Profibrinolyseinzeit. Klin. Wschr. 32,
133-136 (1954).

T a b e l l e n a n h a n g

Nr.	Initialen	Alter	Geschlecht	Krankheit
1a	B. M.	4	m	E. b. dystroph.
1b	S. S.	4	m	-
2a	Ro.N.	8	m	E. b. albop.
2b	P. M.	9	m	-
3a	Ra.N.	13	m	E. b. albop.
3b	M. F.	12	m	-
4a	M. S.	35	f	E. b. simplex
4b	E. K.	36	f	-
5a	W. W.	19	m	E. b. simplex
5b	R. A.	17	m	-
6a	J. W.	8	m	E. b. simplex
6b	T. N.	8	m	-
7a	R. W.	40	f	E. b. simplex
7b	M. M.	42	f	-
8a	R. P.	13	f	Rec. b. e. f.
8b	M. T.	12	f	-
9a	L. N.	41	m	E. b. albop.
9b	K. S.	37	m	-

Tab. I : Übersicht der untersuchten Patienten und Kontrollpersonen. Die Personen mit den Indices "a" (Patient) und "b" (Kontrolle), die nacheinander aufgeführt sind, wurden parallel am gleichen Tag untersucht. Erläuterungen: E. b. dystroph. = Epidermolysis bullosa dystrophica; E. b. albop. = Epidermolysis bullosa albopapuloides; Rec. b. e. f. = Recurrent bullous eruption of the feet.
(Die Patienten 2a und 3a sind Söhne von Patient 9a; Patientin 7a ist die Mutter der Patienten 5a und 6a.)

Erläuterungen zur Tab. II : Die Nummern der untersuchten Personen sind in Untersuchungsreihenfolge verzeichnet. Die Indices 1, 2, 3 bei den Versuchsmethoden bezeichnen die Erst-, Zweit- oder Drittmessung der jeweiligen Methode. Eugl. Zeit 11h bzw. 15h : Euglobulinlysezeit, gemessen um 11 bzw. 15 Uhr;
Astr.Pl. unerh. (erh.) Eu. : Euglobulinlösung auf der unerhitzten (erhitzten) Astrup-Platte;
Astr.Pl. unerh. (erh.) Eu.Sk. : mit Streptokinase aktivierte Euglobulinlösung auf der unerhitzten (erhitzten) Astrup-Platte;
Astr.Pl. unerh. (erh.) Pl.Sk. : mit Streptokinase aktivierte Plasmalösung auf der unerhitzten (erhitzten) Astrup-Platte;
Astr.Pl. unerh. (erh.) Pl. : Plasmalösung auf der unerhitzten (erhitzten) Astrup-Platte;
Beim Ouchterlony-Test und Fi-Test sind die Titerhöhen angegeben.

Nr.	1a	1b	2a	2b	3a	3b	4a	4b	5a	5b	6a	6b	7a	7b	8a	8b	9a	9b
Eugl. Zeit 11h ₁	150	150	150	150	150	270	210	570	210	210	120	270	150	210	120	120	540	240
Eugl. Zeit 11h ₂	150	180	180	150	150	270	240	600	210	210	120	270	150	240	120	150	600	270
Eugl. Zeit 15h ₁	210	180	270	210	150	270	360	600	210	210	150	300	150	240	210	210	600	270
Eugl. Zeit 15h ₂	240	210	270	240	210	300	360	660	210	210	150	330	180	240	210	240	630	300
Astr. Pl. unerh. Eu. 1	90	81	95	81	95	100	100	72	110	100	100	86	116	100	100	95	100	110
Astr. Pl. unerh. Eu. 2	86	86	86	81	95	95	100	72	110	95	105	86	110	100	100	95	105	116
Astr. Pl. unerh. Eu. 3	90	86	90	77	100	100	95	72	116	95	105	86	110	105	95	100	105	116
Astr. Pl. erh. Eu. 1	81	86	95	81	81	81	116	100	95	81	100	90	116	100	105	110	100	105
Astr. Pl. erh. Eu. 2	81	90	95	77	81	81	116	105	86	81	100	86	110	100	110	105	105	105
Astr. Pl. erh. Eu. 3	90	90	100	81	84	86	110	105	95	86	95	86	116	100	121	116	100	110
Astr. Pl. unerh. Eu. Sk. 1	240	232	218	240	240	256	232	256	232	225	256	272	256	256	264	256	243	256
Astr. Pl. unerh. Eu. Sk. 2	240	232	225	240	248	256	240	232	232	225	256	272	240	264	264	256	243	256
Astr. Pl. unerh. Eu. Sk. 3	232	225	225	248	240	248	240	248	240	232	240	272	248	256	272	264	240	256
Astr. Pl. erh. Eu. Sk. 1	121	132	189	186	210	203	182	182	218	210	210	218	210	210	196	189	182	176
Astr. Pl. erh. Eu. Sk. 2	127	132	196	196	210	210	189	189	210	203	203	210	210	210	196	189	189	182
Astr. Pl. erh. Eu. Sk. 3	127	132	182	189	203	203	189	182	210	210	210	218	210	210	203	189	196	182
Astr. Pl. unerh. Pl. Sk. 1	272	324	240	256	272	280	306	298	320	280	272	333	306	333	289	324	289	306
Astr. Pl. unerh. Pl. Sk. 2	272	333	240	248	272	280	306	298	320	280	280	324	298	333	298	333	289	306
Astr. Pl. unerh. Pl. Sk. 3	264	333	248	256	280	289	298	289	320	289	280	320	306	324	289	342	280	315
Astr. Pl. erh. Pl. Sk. 1	116	132	132	127	121	144	127	132	156	164	169	182	169	150	169	169	156	164
Astr. Pl. erh. Pl. Sk. 2	116	150	116	132	127	132	132	144	150	156	169	189	176	156	164	169	169	156
Astr. Pl. erh. Pl. Sk. 3	132	164	138	116	144	138	138	138	150	154	144	189	176	169	156	156	164	156
Astr. Pl. unerh. Pl. Sk. 1	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
Astr. Pl. erh. Pl. Sk. 1	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
Profibrinolysinzeit ₁	227	205	209	212	207	212	213	196	212	206	214	204	201	200	216	223	200	197
Profibrinolysinzeit ₂	226	208	209	215	205	207	215	194	209	207	217	203	200	200	215	227	198	199
Thrombinzeit ₁	126	119	119	123	114	113	121	100	105	120	134	128	136	120	125	114	120	116
Thrombinzeit ₂	132	119	123	126	117	115	123	104	107	123	139	135	138	127	126	117	122	120
Ouchterlony-Test	1: 64	1: 16	ø	ø	1: 32	1: 32	ø	ø	ø	ø	1: 64	ø	ø	ø	ø	1: 16	ø	ø
Fi-Test	ø	ø	ø	ø	ø	ø	1: 4	1: 2	ø	1: 1	ø	ø	ø	ø	ø	ø	1: 1	ø
Fibrinogen ₁	280	341	312	205	281	359	345	452	335	313	311	358	382	277	240	339	390	308
Fibrinogen ₂	281	346	315	209	283	362	356	483	340	325	319	364	384	280	244	341	394	311

Tab. II : Übersicht sämtlicher Untersuchungsergebnisse. (Erläuterungen auf Seite 41)

Faktor Nr.	Beteil. Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	Nenner im F-Test:MAQ	F	p
1	Gruppen	22050,00	1	22050,00	2(1)+12(1)	0,29	n.s.
2(1)+12(1)	Personen innerhalb der Gruppen	1210300,00	16	75643,00			
3	Tageszeiten	42050,00	1	42050,00	2(1)3+12(1)3	29,00	0,01
13	Wechselwirkung Gruppe x Tageszeit	1800,00	1	1800,00	2(1)3+12(1)3	1,24	n.s.
2(1)3+12(1)3	Wechselwirkung Per- sonen x Tageszeit innerhalb der Gruppen	23199,99	16	1450,00			
	Wiederholungen	12600,00	36	350,00			
	Total	131199900	53				

Tab. III : Ergebnisse der 3-faktoriellen partiell hierarchischen Varianzanalyse mit Wiederholungen für die Maßwerte der Erythrozytenkonzentrationen unter besonderer Berücksichtigung des Tageszeiteinflusses. Erläuterungen: SAQ: Summe der Abweichungsquadrate; FG: Freiheitsgrade; MAQ: Mittleres Abweichungsquadrat; F: Testgröße; p: Irrtumswahrscheinlichkeit; n.s.: nicht signifikant ($p > 0,05$). (Vgl. auch Legende von Tab. IV .)

Faktor Nr.	Beteil. Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	Nenner im F-Test:MAQ	F	P
1	Gruppen	904,46	1	904,46	2(1)+12(1)	2,60	n.s.
2(1)+12(1)	Personen innerhalb der Gruppen	5566,74	16	347,92			
	Wiederholungen	300,67	36	8,35			
	Total	6771,87	53				

Euglobulinlösung auf der erhitzten Astrup-Platte:

Faktor Nr.	Beteil. Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	Nenner im F-Test:MAQ	F	P
1	Gruppen	474,07	1	474,07	2(1)+12(1)	1,11	n.s.
2(1)+12(1)	Personen innerhalb der Gruppen	6829,92	16	426,87			
	Wiederholungen	505,33	36	14,04			
	Total	7809,33	53				

Tab. IV : Ergebnisse der 2-faktoriellen Varianzanalyse.
(a u. b)

Mit Streptokinase aktivierte Euglobulinlösung auf der nicht erhitzten Astrup-Platte:

Faktor Nr.	Beteil. Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	Nenner im F-Test:MAQ	F	p
1	Gruppen	620,17	1	620,17	2(1)+12(1)	1,22	n.s.
2(1)+12(1)	Personen innerhalb der Gruppen	8108,00	16	506,75			
	<u>Wiederholungen</u>	<u>1164,67</u>	<u>36</u>	<u>32,35</u>			
	Total	9892,83	53				

Mit Streptokinase aktivierte Euglobulinlösung auf der erhitzten Astrup-Platte:

Faktor Nr.	Beteil. Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	Nenner im F-Test:MAQ	F	p
1	Gruppen	21,41	1	21,41	2(1)+12(1)	0,01	n.s.
2(1)+12(1)	Personen innerhalb der Gruppen	33042,59	16	2065,16			
	<u>Wiederholungen</u>	<u>633,33</u>	<u>36</u>	<u>17,59</u>			
	Total	33697,33	53				

Mit Streptokinase aktivierte Plasmalösung auf der nicht erhitzten Astrup-Platte:

Faktor Nr.	Beteil. Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	Nenner im F-Test:MAQ	F	p
1	Gruppen	5007,41	1	5007,41	2(1)+12(1)	2,58	n.s.
2(1)+12(1)	Personen innerhalb der Gruppen	31087,19	16	1942,94			
	<u>Wiederholungen</u>	<u>981,33</u>	<u>36</u>	<u>27,26</u>			
	Total	37075,93	53				

Mit Streptokinase aktivierte Plasmalösung auf der erhitzten Astrup-Platte:

Faktor Nr.	Beteil. Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	Nenner im F-Test:MAQ	F	p
1	Gruppen	373,41	1	373,41	2(1)+12(1)	0,36	n.s.
2(1)+12(1)	Personen innerhalb der Gruppen	16483,93	16	1030,25			
	<u>Wiederholungen</u>	<u>2792,00</u>	<u>36</u>	<u>77,56</u>			
	Total	19649,33	53				

Tab. IV (Fortsetzung) : Ergebnisse der 2-faktoriellen Varianzanalyse.
(e u.f)

Profibrinolysinzeit:

Faktor Nr.	Beteil. Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	Nenner im F-Test:MAQ	F	p
1	Gruppen	164,69	1	164,69	2(1)+12(1)	1,03	n.s.
2(1)+12(1)	Personen innerhalb der Gruppen	2555,56	16	159,72			
	<u>Wiederholungen</u>	<u>46,50</u>	<u>18</u>	<u>2,58</u>			
	Total	2766,75	35				

Thrombinzeit:

Faktor Nr.	Beteil. Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	Nenner im F-Test:MAQ	F	p
1	Gruppen	215,11	1	215,11	2(1)+12(1)	1,31	n.s.
2(1)+12(1)	Personen innerhalb der Gruppen	2620,11	16	163,76			
	<u>Wiederholungen</u>	<u>132,00</u>	<u>18</u>	<u>7,33</u>			
	Total	2967,22	35				

Tab. IV (Fortsetzung) : Ergebnisse der 2-faktoriellen Varianzanalyse.
(g u.h)

Fibrinogen:

Faktor Nr.	Beteil. Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	Nenner im F-Test:MAQ	F	p
1	Gruppen	910,03	1	910,03	2(1)+12(1)	0,12	n.s.
2(1)+12(1)	Personen innerhalb der Gruppen	117777,11	16	7361,07			
	<u>Wiederholungen</u>	<u>736,50</u>	<u>18</u>	<u>40,92</u>			
	Total	119423,64	35				

Tab. IV, i(Fortsetzung) : Ergebnisse der partiell hierarchischen 2-faktoriellen Varianzanalyse mit Wiederholungen. (Auf der Astrup-Platte wurden jeweils 3 Meßwerte erhoben, bei der Bestimmung der Profibrinolysinzeit, der Thrombinzeit und des Fibrinogens je 2 Meßwerte. Die Ergebnisse gelten, ebenso wie bei Tab. III, für Patienten und für Kontrollpersonen. Alle errechneten Werte sind für die Aufstellung in den beiden Tabellen auf zwei Stellen hinter dem Komma auf- bzw. abgerundet worden.)

Herrn Professor Dr. W.G.A. Ohler danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung im Verlauf der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Dr. P. Netter, die mir bei der statistischen Auswertung sehr geholfen hat.

Die Möglichkeit, Patienten der Universitäts-Hautklinik untersuchen zu können, verdanke ich Herrn Prof. Dr. G.W. Korting, Direktor der Univ. Hautklinik Mainz.

Herrn Prof. Dr. R. Denk danke ich für seine freundliche Beratung über die dermatologischen Aspekte der Untersuchungen.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 11. Februar 1946 in Selters als Sohn des Kaufmanns Alois Bell und seiner Ehefrau Hilde, geb. Schröder, geboren.

Nach Besuch der Volksschule und des Gymnasiums bestand ich im Februar 1966 an der Martin Butzer-Schule in Dierdorf das Abitur. Anschließend begann ich an der Universität Mainz das Medizinstudium und legte dort im März 1967 das Vorphysikum und im September 1968 das Physikum ab. Nachdem ich im ersten klinischen Semester noch in Mainz immatrikuliert war, wechselte ich an die Universität Wien und studierte dort zwei Semester Medizin. Danach kehrte ich wieder nach Mainz zurück und bestand dort am 4. Juli 1972 das Staatsexamen. Seit November 1972 arbeite ich an der I. Medizinischen Klinik in Mainz als Medizinalassistent.

